

Nowa grupa leków przeciw płytkowych — antagoniści receptora aktywowanego proteinazą 1 Protease activated receptor-1 inhibitors — the new group of antiplatelet agents

Marcin Michalak, Anna Ścibisz, Krzysztof J. Filipiak

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Miażdżycy i jej powikłania stanowią główną przyczynę zgonów w krajach rozwiniętych. Odkąd poznano kluczową rolę płytek krwi w patogenezie ostrych zespołów wieńcowych (ACS), stały się one głównym celem w terapii. Obecnie stosowane leki nie są pozbawione ograniczeń. Zastosowanie podwójnej terapii przeciwplateletowej wiąże się ze zwiększeniem ryzyka krwawień, podczas gdy pacjenci nadal doświadczają nawracających incydentów niedokrwienych. Wprowadzenie nowych leków przeciwplateletowych może rozwiązać powyższe problemy, a tym samym poprawić jakość opieki nad pacjentami z ACS. Trombinę uznaje się za najsilniejszego spośród wszystkich agonistów płytek krwi. Jest ona również enzymem biorącym udział w produkcji fibryny — drugiego obok płytek składnika skrzepliny. Selektywne, kompetycyjne inhibitory receptora aktywowanego proteinazą 1 (PAR-1), znane również jako inhibitory receptora trombinowego, zabezpieczają skutecznie przed aktywacją płytek i nie wpływają na osoczną aktywność trombiny. Leki, takie jak SCH 530348 oraz E5555, są obecnie poddawane ocenie w dużych badaniach klinicznych, których wyniki powinny być dostępne w niedługim czasie. W niniejszym artykule omówiono biologię płytek krwi, właściwości PAR oraz aktualne wyniki przedklinicznych i klinicznych badań oceniających przydatność tej obiecującej grupy leków.

Choroby Serca i Naczyń 2010, 7 (1), 33–39

Słowa kluczowe: płytki krwi, leczenie przeciwplatetowe, PAR-1, SCH 530348, E5555

ABSTRACT

Atherosclerosis and its complications are the most common cause of death in developed countries. Since it is well known that platelets play a crucial role in pathogenesis of acute coronary syndromes (ACS), platelet inhibition process became the corner stone of treatment in ACS patients. Antiplatelet medications that are currently in use have some limitations. There is a higher risk of bleeding during dual antiplatelet therapy and on the other hand patients still suffer from recurrent ischaemic events. Development of new antiplatelet agents may resolve these problems and improve management of ACS patients. Among platelet activation agonists thrombin is the most potent. Its presence in blood serum stimulates fibrin production, which collectively with platelets are the main components of clots. Selective, competitive protease activated receptor 1 (PAR-1) inhibitors, that are also known as thrombin receptor inhibitors, prevent from platelets activation without con-

Adres do korespondencji:

lek. Marcin Michalak
I Katedra i Klinika Kardiologii WUM
Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny
ul. Banacha 1A, 02-097 Warszawa
e-mail: marcin.michalak@wum.edu.pl

tributing to serum thrombin activity. Medications such as SCH 530348 and E5555 are currently under clinical assessment and the results of large clinical trials will be available soon. This article discusses platelets biology, PAR receptors' characteristics, most current preclinical and clinical trials examining suitability of these promising agents.

Choroby Serca i Naczyń 2010, 7 (1), 33–39

Key words: platelets, antiplatelet therapy, PAR-1, SCH 530348, E5555

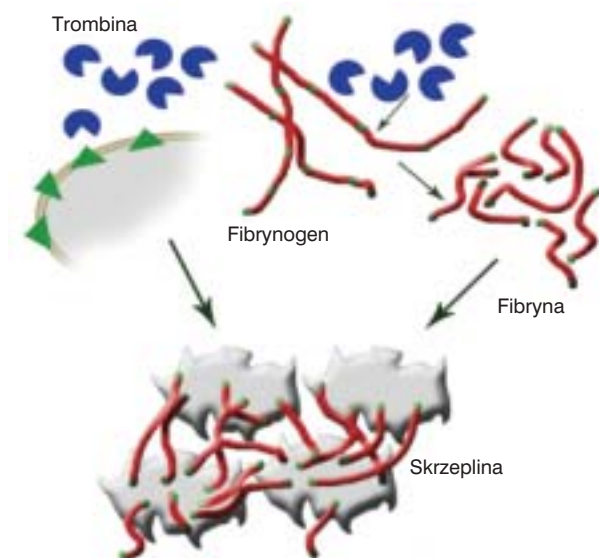
WPROWADZENIE

Miażdżyca i związane z nią incydenty zakrzepowe są dominującą przyczyną zgonów w krajach rozwiniętych [1]. W patologii naczyń wieńcowych naczelną rolę odgrywają płytki krwi, które — aktywowane — agregują na pękniętej bądź owrzodzonej blaszce miażdżycowej. W procesie tym niemałe znaczenie ma wzmożona aktywność trombiny prowadząca do powstawania fibryny — głównego, obok płytek, składnika świeżej skrzepliny (ryc. 1). Trombina jest ponadto najsilniejszym agonistą płytek krwi i, co istotne, jej produkcja w osoczu nie ulega zmniejszeniu w trakcie standardowego leczenia przeciwplateletowego [2]. Aktywność enzymu może zostać zahamowana dzięki zastosowaniu heparyny niefrakcjonowanej (UFH, *unfractionated heparin*), heparyn drobnocząsteczkowych (LMWH, *low-molecular weight heparin*) lub fondaparinuxu (pośrednie

inhibitory trombiny) lub biwalirudyny (inhibitor bezpośredni), jednak leki te są stosowane głównie w leczeniu szpitalnym ostrych zespołów wieńcowych (ACS, *acute coronary syndrome*), a hamując trombinę osocзовą, tylko pośrednio wpływają na płytki krwi. Ponadto jednoczesna inhibicja trombiny i płytek krwi poprzez wyłączenie dwóch podstawowych mechanizmów hemostatycznych skutkuje znacznym zwiększeniem ryzyka powikłań krwotocznych. Poszukiwania alternatywy dla inhibicji trombiny w osoczu doprowadziły do opracowania nowej klasy leków przeciwplateletowych — antagonistów receptora aktywowanego proteinazą 1 (PAR-1, *protease activated receptor 1*), będącego głównym mediatorem odpowiedzi ludzkich płytek na trombinę.

BIOLOGIA PŁYTEK KRWI

Płytki krwi są małymi, bezjądrzastymi składnikami morfotycznymi krwi o czasie przeżycia wynoszącym 7–10 dni. Cytoplazma trombocytów zawiera dwa rodzaje ziarnistości, w których znajduje się wiele substancji, takich jak: białka adhezyjne (fibrynogen, fibronektyna, czynnik von Willebranda), glikoproteiny (GP [glycoprotein] IIb/IIIa, GP Ib/IX/V, selektyna P) oraz czynniki aktywujące (difosforan adenosyny [ADP, *adenosine diphosphate*] i serotoninina). W warunkach fizjologicznych płytki krwi krążą w postaci nieaktywnej i nie wchodzi w interakcje z innymi płytkami lub komórkami. Mechaniczny uraz ściany naczynia, na przykład pod postacią pęknięcia blaszki miażdżycowej, powoduje odsłonięcie podścieliskowej warstwy naczynia bogatej w kolagen i czynnik von Willebranda, które odpowiednio poprzez receptory GP Ia/IIa i GP VI oraz GP IIb/IIIa i GP Ib/IX/V łączą się z płytkami, prowadząc do ich akumulacji w miejscu uszkodzenia pod postacią pojedynczej warstwy komórek. W następnym etapie dochodzi do przekazywania sygnału wewnątrzkomórkowego, co skutkuje zmianą kształtu płytek, uwolnieniem zgromadzo-

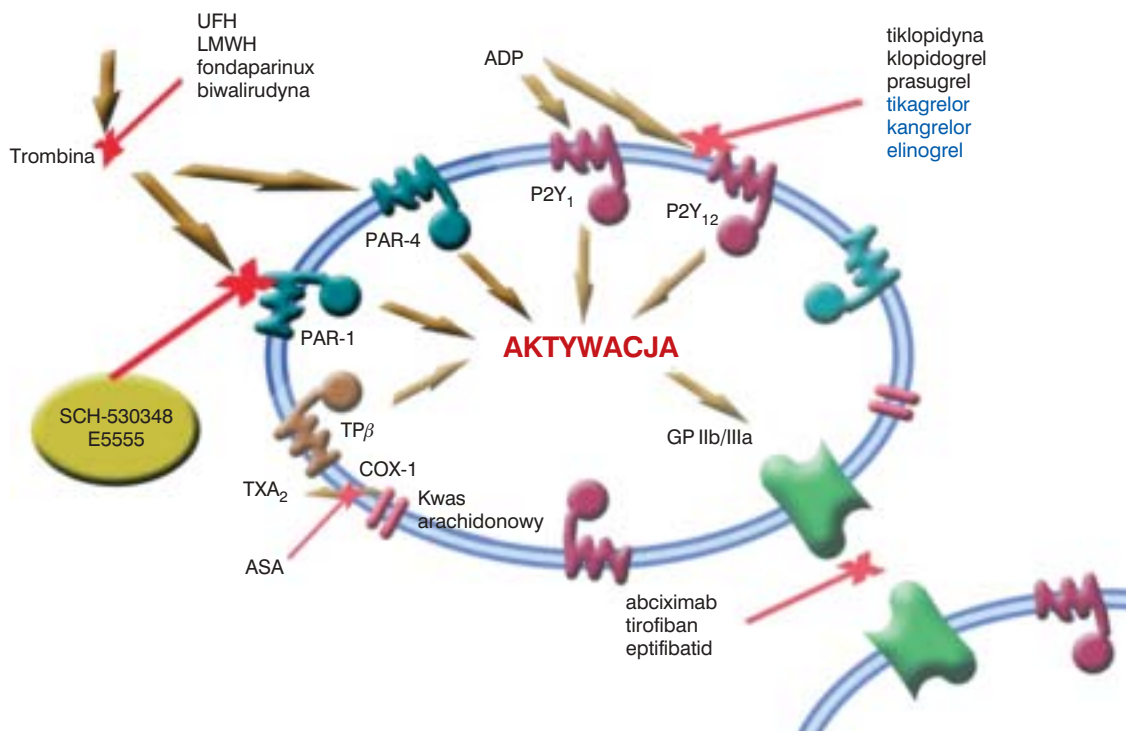


Rycina 1. Centralna rola trombiny w powstawaniu skrzepliny. Trombina bierze aktywny udział w aktywacji płytek krwi oraz tworzeniu fibryny, stanowiących dwa główne składniki skrzepliny

nych w ziarnistościach substancji oraz konwersją do postaci aktywnej receptora GP IIb/IIIa. Należący do integrzyn GP IIb/IIIa jest najliczniej występującym receptorem na powierzchni trombocytów i odpowiada za powiększenie czopu płytkowego (adhezja typu „komórka–komórka”). Większość receptorów płytkowych należy do rodziny białka G (GPCRs, *G protein-coupled receptors*), a najważniejsze z nich to: receptor P2Y₁₂ i P2Y₁ dla ADP, receptor TPβ dla tromboksanu A₂ (TXA₂, *thromboxane A₂*) oraz PAR dla trombiny (ryc. 2). Trombina, powstająca w osoczu wskutek uwolnienia czynnika tkankowego, aktywuje płytki krwi oraz katalizuje przemianę fibrynogenu w fibrynę, stanowiąc wspólny element dwóch układów hemostazy — płytkowej i osoczowej. Początkowo korzystny z fizjologicznego punktu widzenia proces może w pewnych warunkach przybrać patologiczne rozmiary, doprowadzając do powstania czopu płytkowo-fibrynowego istotnie zawężającego lub zamykającego światło tętnicy wieńcowej, co objawia się jako ACS.

DLACZEGO STOSOWANA OBECNIE TERAPIA PRZECIWPŁYTKOWA NIE JEST OPTIMALNA?

Poza niezaprzeczalnymi korzyściami, jakich dostarczyło zastosowanie kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*) i kłopidogrelu w wielu sytuacjach klinicznych, terapia tymi lekami nie jest pozbawiona wad, wśród których na pierwszy plan wysuwa się zwiększenie ryzyka powikłań krwotocznych. Standardowa dawka ASA w monoterapii nie wiąże się z dużym ryzykiem krwawienia, lecz nie zabezpiecza skutecznie przed powikłaniami niedokrwinnymi. Zwiększenie dawki lub dołączenie kłopidogrelu zmniejsza częstość poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, jednak równolegle zwiększa liczbę krwawień, w tym krwawień zagrażających życiu [3]. Opublikowane 2 lata temu wyniki badania *Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction* (TRITON-TIMI-38) z zastosowaniem prasugrelu — pochodnej tienopirydyny III generacji, leku o silniejszym potencjale an-



Rycina 2. Schemat przedstawiający dostępne, a także badane leki stosowane w terapii przeciwplatekowej oraz mechanizm ich działania; UFH (*unfractionated heparin*) — heparyna niefrakcjonowana; LMWH (*low-molecular weight heparin*) — heparyny drobnocząsteczkowe; ADP (*adenosine diphosphate*) — difosforan adenozyne; PAR (*proteinase-activated receptor*) — receptor aktywowany proteinazą; TPβ — receptor dla tromboksanu A₂; COX-1 (*cyclooxygenase-1*) — cyklooksygenaza 1; TXA₂ (*thromboxane A₂*) — tromboksan A₂; ASA (*acetylsalicylic acid*) — kwas acetylosalicylowy; GP (*glycoprotein*) IIb/IIIa — glikoproteina IIb/IIIa

tagonistycznym w stosunku do receptora $P2Y_{12}$ — wykazały obniżenie ryzyka zdarzeń niedokrwienych w porównaniu ze stosowaniem kłopidogrelu, zwiększając jednocześnie ryzyko dużych krwawień (2,4% v. 1,8%; $p = 0,03$) [4]. Grupami chorych, w których nie obserwowano tego niekorzystnego zjawiska, byli pacjenci ze współistniejącą cukrzycą oraz osoby z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-elevation myocardial infarction*) [5]. Zwiększenie ryzyka krwawienia u pacjentów przyjmujących ASA z kłopidogrelem lub ASA z prasugrelem jest związane z blokowaniem przez te leki szlaków aktywacji płytek niezbędnych do zainicjowania prawidłowej hemostazy.

Niezależnie od zwiększonego ryzyka krwawienia pacjenci otrzymujący podwójne leczenie przeciwplatek nadal doświadczają nawracających incydentów niedokrwienych. Zjawisko to jest związane z aktywacją płytek przez szlaki niezależne od TXA_2 i ADP, które nie ulegają zahamowaniu przez ASA i antagonistów receptora $P2Y_{12}$ [6]. Jednym z nich jest szlak zależny od trombiny, a jego inhibitory, jeśli zostaną zastosowane razem ze standardową podwójną terapią przeciwplatekową, mogą zapewnić dodatkową, pełniejszą inhibicję płytek krwi. Zastosowanie trzeciego leku przeciwplatekowego nabiera szczególnego znaczenia w kontekście szeroko opisywanej w ostatnim czasie oporności płytek na ASA i kłopidogrel — zjawiska związanego ze zwiększeniem ryzyka kolejnego incydentu naczyniowego oraz pogorszeniem rokowania [7, 8].

Ograniczenia standardowej terapii motywują do poszukiwania idealnego leku przeciwplatekowego, który zabezpieczy przed incydentami niedokrwienymi, nie zwiększając jednocześnie ryzyka powikłań krwotocznych. Spośród nowych preparatów przeciwplatekowych będących w trakcie badań klinicznych największe nadzieje są pokładane w inhibitorach PAR-1 — lekach znanych obecnie pod zakodowaną nazwą eksperymentalną: SCH 530348 i E5555 [9].

RECEPTORY AKTYWOWANE PROTEINAZĄ

Trombina jest uważana za najsilniejszy aktywator płytek krwi i odgrywa główną rolę w tworzeniu zakrzepów na owrzodzonej lub pękniętej blaszce miażdżycowej. Do aktywacji trombocytów wystarczające są już stężenia rzędu 0,5 nmol [10], czyli ponad tysiąc razy mniejsze niż na przykład agonisty receptora $P2Y_{12}$ — ADP [11]. Działanie trombiny odbywa się za pośrednictwem PAR należącego do rodziny receptorów związanych z GPCRs. Znane są

obecnie 4 warianty tego receptora: PAR-1, PAR-2, PAR-3 i PAR-4. Wszystkie występują u człowieka, jednak różna jest ich dystrybucja tkankowa [12]. Receptory PAR można znaleźć na śródbłonku, fibroblastach, komórkach mięśniowych, komórkach nerwowych oraz astrocytach, natomiast na ludzkich płytkach obecne są jedynie PAR-1 oraz PAR-4 [13]. Receptory PAR-1, PAR-3 i PAR-4 są aktywowane trombiną — w przeciwieństwie do PAR-2, aktywowanego przez trypsynę oraz proteazę trypsynopodobną. W aktywacji ludzkich płytek krwi główną rolę odgrywa PAR-1, który wymaga obecności znacznie mniejszego stężenia trombiny niż PAR-4 [14]. Odmienny jest również mechanizm działania obu receptorów. Połączenie trombiny z PAR-1 skutkuje zapoczątkowaniem kilku dróg przekazywania sygnału wewnątrzkomórkowego (poprzez podjednostki białka G: $G\alpha_{12/13}$, $G\alpha_q$ i $G\alpha_i/z$), prowadzących w efekcie do wyprodukowania TXA_2 [15], uwolnienia ADP [16], serotoniny oraz adrenaliny [17], aktywacji selektyny P, ligandu CD40 [18] oraz integryny [19]. Działanie PAR-4 jest podobne, jednak wymaga dodatkowej aktywacji podjednostki $G\alpha_i$ i jest dużo wolniejsze [16].

Znany jest mechanizm krzyżowania się sygnałów pochodzących od receptorów PAR-1 i $P2Y_{12}$. Pełna aktywacja płytek krwi wymaga pobudzenia zarówno podjednostki $G\alpha_i$, jak i $G\alpha_q$ białka G. Podczas gdy ADP działa na obie podjednostki poprzez połączenie z receptorem $P2Y_{12}$ ($G\alpha_i$) oraz $P2Y_1$ ($G\alpha_q$), trombina nie może bezpośrednio pobudzić obu podjednostek, w związku z czym wymaga dodatkowego sygnału ze strony receptora $P2Y_{12}$, co jest możliwe dzięki uwolnieniu ADP w odpowiedzi na trombinę [20]. Aktywacja podjednostki $G\alpha_i$ skutkuje zahamowaniem aktywności cykazy adenylowej i w efekcie zmniejszenia stężenia cyklicznego monofosforanu adenozyliny (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*), będącego inhibitorem aktywacji trombocytów [21]. Poznanie powyższego mechanizmu doprowadziło do prób jednoczesnego zastosowania antagonisty receptora PAR-1 i $P2Y_{12}$, czego wynikiem było synergistyczne zahamowanie aktywacji płytek krwi. Wykazano, że porównywalne zahamowanie płytek krwi można osiągnąć dzięki zastosowaniu dwóch mniejszych dawek obu antagonistów jednocześnie lub dużej dawki jednego z nich [21].

W przeciwieństwie do funkcji płytek krwi zależnej od ADP oraz TXA_2 , które pełnią kluczową rolę zarówno w fizjologicznej hemostazie, jak również patologicznym tworzeniu zakrzepów, aktywacja zależna od trombiny i PAR-1 ma głównie znaczenie w patologicznej zakrzepicy i nie jest

konieczna dla prawidłowej hemostazy polegającej na wytworzeniu pojedynczej warstwy płytek krwi. W przypadku urazu u myszy pozbawionych receptora, w porównaniu ze szczepem dzikim, wykazano zmniejszenie i opóźnienie aktywacji płytek oraz zmniejszone narastanie zakrzepu bez różnic w zakresie jakości i ilości gromadzącej się fibryny [22]. W badaniach doświadczalnych na zdrowych myszach z prawidłowymi pod względem liczby i wielkości płytkami pozbawionymi receptora o największej ekspresji dla tego gatunku — PAR-4 — wykazano doskonałe zabezpieczenie przed zakrzepicą przy jednoczesnym braku zwiększonego ryzyka spontanicznego krwawienia lub anemizacji [23]. Z kolei zastosowanie inhibitora PAR-1 u świnek morskich zabezpieczało je przed zakrzepicą, nie wydłużało czasu krwawienia oraz parametrów koagulogramu w przeciwieństwie do bezpośredniego inhibitora trombiny — argatrobanu, który wprawdzie skutecznie hamował tworzenie zakrzepu, jednak istotnie wydłużał czas krwawienia oraz czasy krzepnięcia [24].

Od badań doświadczalnych *ex vivo* oraz testów na modelu zwierzęcym daleka droga do wnioskowania na temat przydatności antagonistów PAR w chorobach układu sercowo-naczyniowego u człowieka, jednak ich obiecujące wyniki utorowały drogę przyszłym badaniom klinicznym.

SCH 530348

SCH 530348 (*Schering/Merck*) — syntetyczny, cykliczny analog himbacyny o małej masie cząsteczkowej jest pierwszym przedstawicielem nowej klasy leków przeciwplatekowych, czyli selektywnych, kompetycyjnych antagonistów PAR-1. SCH 530348 jest substancją aktywną, w związku z czym nie wymaga metabolizmu do postaci czynnej. Jest szybko absorbowany z jelita i wolno eliminowany z ustroju (z żółcią); czas półtrwania wynosi od około 165 do 311 godzin, a powrót funkcji płytek krwi, definiowany jako wzrost aktywności powyżej 50% wartości przed podaniem leku, występuje po około 4 tygodniach od jego odstawienia [25].

Badaniem klinicznym II fazy, w którym oceniano bezpieczeństwo i skuteczność SCH 530348, było *Thrombin Receptor Antagonist — Percutaneous Coronary Intervention* (TRA-PCI) [26]. Włączono do niego 1030 pacjentów z objawami choroby wieńcowej, u których zaplanowano niepilny zabieg przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*) lub koronarografię z lub bez PCI (w zależności od wskazań), a następnie metodą

randomizacji przydzielono ich do grup przyjmujących 10 mg, 20 mg lub 40 mg dawki nasycającej SCH 530348 albo placebo. Przezskórną interwencję wieńcową z implantacją stentu wykonano u 573 osób, przydzielonych następnie losowo do grup, które otrzymywały jedną z trzech dawek podtrzymujących SCH 530348 (0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg/d.) lub placebo stosowanych przez 60 dni. Badany lek lub odpowiadające mu placebo były administrowane łącznie ze standardową terapią przeciwplatekową (ASA i kłopidogrel) oraz przeciwkrzepliwą (UFH lub biwalirudyna). Głównym punktem końcowym badania było wystąpienie dużego lub małego krwawienia ocenianego na podstawie skali ciężkości krwawienia *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI). Istotne klinicznie zdarzenie krwotoczne wystąpiło u 2%, 3% i 4% pacjentów, którzy otrzymali odpowiednio: 10 mg, 20 mg i 40 mg dawki nasycającej SCH 530348 w porównaniu z 3% w grupie otrzymującej placebo ($p = 0,5786$) oraz u 2%, 4% i 3% pacjentów przyjmujących odpowiednio: 0,5 mg, 1 mg lub 2,5 mg dawki podtrzymującej. Użycie kombinacji największych dawek SCH 530348 w postaci 40 mg dawki nasycającej i 2,5 mg podtrzymującej na dobę nie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem dużych powikłań krwotocznych (0% v. 0%). Podobna była również częstość mniejszych incydentów krwotocznych, która wynosiła 3% w grupie leczonej substancją aktywną i 2% w grupie otrzymującej placebo. Porównanie częstości poważnych incydentów sercowo-naczyniowych, definiowanych jako zgon, zawał serca niezakończony zgonem lub udar mózgu, nie wykazało istotnych różnic w populacji wszystkich pacjentów przyjmujących SCH 530348 względem placebo (6% v. 9%). Wraz ze wzrostem dawki obserwowano natomiast trend w kierunku zmniejszenia częstości zawałów niezakończonych zgonem, które wynosiły odpowiednio 5%, 4% i 3% w porównaniu z 7% dla placebo. Lek cechował się dobrą tolerancją bez względu na wielkość zastosowanej w badaniach dawki. W trakcie przyjmowania go przez pacjentów nie odnotowano istotnego wpływu na czasy krzepnięcia, funkcję nerek i wątroby, jak również inne parametry kliniczne.

SCH 530348 oceniano w dwóch badaniach klinicznych III fazy o akronimach TRA 2°P — TIMI 50 (*Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events*) oraz TRA•CER (*Trial to Assess the Effects of SCH 530348 in Preventing Heart Attack and Stroke in Patients With Acute Coronary Syndrome*). TRA 2°P — TIMI 50 było randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniem, do którego włączono 25 000 pacjentów z miażdżycą tętnic

wieńcowych, mózgowych lub obwodowych, poddającym ocenie skuteczność leku stosowanego łącznie ze standardową terapią w prewencji wtórnej niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar mózgu oraz pilna rewaskularyzacja tętnic wieńcowych) [27]. W drugim z badań — TRA•CER — 10 000 pacjentów z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI, *non-ST-elevation myocardial infarction*) poddano randomizacji do SCH 530348 lub placebo stosowanych łącznie z ASA i kłopidogrelem. Celem analizy było wykazanie przewagi potrójnej terapii przeciwplatekowej z użyciem inhibitora PAR-1 nad standardową terapią dwoma lekami przeciwplatekowymi w redukcji częstości zdarzeń niedokrwiennych [28]. Wyniki powyższych badań nie zostały dotychczas opublikowane.

E5555

E5555 (*Eisai Medical Research Inc.*) jest doustnym antagonistą PAR-1, hamującym odwracalnie zależną od trombinę agregację płytek krwi. Podobnie jak SCH 530348 nie wpływa na czasy krzepnięcia ani na czas krwawienia. *The Lessons from Antagonizing the Cellular Effects of Thrombin* (LANCELOT) było randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniem II fazy określającym bezpieczeństwo i tolerancję leczenia, wpływ na agregację płytek krwi, markery stanu zapalnego oraz częstość poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie 600 pacjentów z ACS bez uniesienia odcinka ST [29] oraz u 600 osób z potwierdzoną chorobą wieńcową [30]. Wszyscy pacjenci zostali podda-

ni randomizacji do grup przyjmujących jedną z trzech dawek E5555: 50 mg, 100 mg, 200 mg lub placebo podawanych raz dziennie przez 24 tygodnie w skojarzeniu z ASA i/lub kłopidogrelem i/lub tiklopidyną. Podobnie jak w przypadku poprzedniego leku wyniki badania LANCELOT nie są jeszcze dostępne.

PODSUMOWANIE

Ostre wykrzepianie na pękniętej bądź owrzodzonej blaszce miażdżycowej jest przyczyną większości ACS. Główną masę skrzepliny stanowią aktywne płytki krwi oraz fibryna. Syntetyzowana w miejscu urazu trombina odpowiada nie tylko za powstawanie fibryny, ale jest także najsilniejszym agonistą płytek krwi. Długotrwałe stosowanie podwójnego leczenia przeciwplatekowego nie hamuje procesu syntezy trombin, a leki antytrombinowe, takie jak UFH, LMWH, fondaparinux lub bivalirudyna, są stosowane głównie w ostrym okresie choroby. Ponadto klasyczne leczenie przeciwplatekowe nie tylko nie zabezpiecza w pełni przed kolejnymi incydentami sercowo-naczyniowymi, ale także niesie ryzyko powikłań krwotocznych. Nadzieję na poprawę obecnej sytuacji stwarza nowa klasa leków, jakimi są inhibitory receptora platekowego dla trombin — PAR-1. Do najważniejszych zalet tych leków należą wysoce skuteczna inhibicja płytek krwi oraz brak interakcji z osoczym układem krzepnięcia. Pytanie o skuteczność tej grupy leków w chorobach układu sercowo-naczyniowego nadal pozostaje otwarte, ponieważ wyniki niedawno zakończonych badań klinicznych nie zostały dotychczas opublikowane.

PIŚMIENNICTWO

- Mackay J., Mensah G. red. Atlas of heart disease and stroke. World Health Organization, Geneva 2004; 48–49.
- Eikelboom J.W., Weitz J.I., Budaj A. i wsp. Clopidogrel does not suppress blood markers of coagulation activation in aspirin-treated patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2002; 23: 1771–1779.
- Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R. i wsp. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 494–502.
- Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H. i wsp. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 2001–2015.
- Montalescot G., Wiviott S.D., Braunwald E. i wsp. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 723–731.
- Davi G., Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 2482–2494.
- Krasopoulos G., Brister S.J., Beattie W.S. i wsp. Aspirin 'resistance' and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *Br. Med. J.* 2008; 336: 195–198.
- Angiolillo D.J., Fernandez-Ortiz A., Bernardo E. i wsp. Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management, and future perspectives. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49: 1505–1516.
- Angiolillo D.J., Guzman L.A. Clinical overview of promising nonthienopyridine antiplatelet agents. *Am. Heart J.* 2008; 156: S23–S28.
- Brummel K.E., Paradis S.G., Butenas S., Mann K.G. Thrombin functions during tissue factor-induced blood coagulation. *Blood* 2002; 100: 148–152.
- Saucedo J.F., Aude W., Pacheco R. i wsp. Inhibition of platelet aggregation with eptifibatide, bivalirudin, and heparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention receiving clopidogrel pretreatment (The Pharmacodynamic Evaluation of Angiomax, Clopidogrel with or without INtegrilin [DEACON] study). *Am. J. Cardiol.* 2005; 95: 1453–1456.
- Shah R. Protease-activated receptors in cardiovascular health and diseases. *Am. Heart J.* 2009; 157: 253–262.
- Coughlin S.R. Protease-activated receptors in hemostasis, thrombosis and vascular biology. *J. Thromb. Haemost.* 2005; 3: 1800–1814.
- Kahn M.L., Nakanishi-Matsui M., Shapiro M.J. i wsp. Protease-activated receptors 1 and 4 mediate activation of human platelets by thrombin. *J. Clin. Invest.* 1999; 103: 879–887.

15. Henriksen R.A., Hanks V.K. PAR-4 agonist AYPGKF stimulates thromboxan production by human platelets. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002; 22: 861–866.
16. Covic L., Singh C., Smith H., Kuliopulos A. Role of the PAR4 thrombin receptor in stabilizing platelet-platelet aggregates as revealed by a patient with Hermansky-Pudlak syndrome. *Thromb. Haemost.* 2002; 87: 722–727.
17. Lova P., Campus F., Lombardi R. i wsp. Contribution of protease-activated receptors 1 and 4 and glycoprotein Ib-IX-V in the G(i)-independent activation of platelet Rap1B by thrombin. *J. Biol. Chem.* 2004; 279: 25 299–25 306.
18. Henn V., Slupsky J.R., Grafe M. i wsp. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature* 1998; 391: 591–594.
19. Shattil S.J., Kashiwagi H., Pampori N. Integrin signaling: the platelet paradigm. *Blood* 1998; 91: 2645–2657.
20. Kim S., Foster C., Lecchi A. i wsp. Protease-activated receptors 1 and 4 do not stimulate G(i) signaling pathways in the absence of secreted ADP and cause human platelet aggregation independently of G(i) signaling. *Blood* 2002; 99: 3629–3636.
21. Nylander S., Mattsson C., Ramstrom S. i wsp. Synergistic action between inhibition of P2Y12/P2Y1 and P2Y12/thrombin in ADP- and thrombin-induced human platelet activation. *Br. J. Pharmacol.* 2004; 142: 1325–1331.
22. Vandendries E.R., Hamilton J.R., Coughlin S.R. i wsp. PAR4 is required for platelet thrombus propagation but not fibrin generation in a mouse model of thrombosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007; 104: 288–292.
23. Hamilton J.R., Cornelissen I., Coughlin S.R. Impaired hemostasis and protection against thrombosis in protease-activated receptor 4-deficient mice is due to lack of thrombin signaling in platelets. *J. Thromb. Haemost.* 2004; 2: 1429–1435.
24. Kato Y., Kita Y., Hirasawa-Taniyama Y. i wsp. Inhibition of arterial thrombosis by a protease-activated receptor 1 antagonist, FR171113, in the guinea pig. *Eur. J. Pharmacol.* 2003; 473: 163–169.
25. Kosoglou T., Reyderman L., Tiessen R. i wsp. TRAP-induced platelet aggregation following single and multiple rising oral doses of SCH 530348, a novel thrombin receptor antagonist, in healthy volunteers. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2009; 85 (S1): 21 [abstrakt].
26. Becker R.C., Moliterno D.J., Jennings L.K. i wsp. Safety and tolerability of SCH 530348 in patients undergoing non-urgent percutaneous coronary intervention: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase II study. *Lancet* 2009; 373: 919–928.
27. Trial to Assess the Effects of SCH 530348 in Preventing Heart Attack and Stroke in Patients With Atherosclerosis (TRA 2°P — TIMI 50) (Study P04737AM2). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00526474?term=SCH+530348&rank=4>
28. Trial to Assess the Effects of SCH 530348 in Preventing Heart Attack and Stroke in Patients With Acute Coronary Syndrome (TRA•CER) (Study P04736AM1). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00527943?term=SCH+530348&rank=2>
29. Safety and Tolerability of E5555 and Its Effects on Markers of Intravascular Inflammation in Subjects With Acute Coronary Syndrome. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00548587?term=E5555&rank=4>
30. Safety and Tolerability of E5555 and Its Effects on Markers of Intravascular Inflammation in Subjects With Coronary Artery Disease. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00312052?term=E5555&rank=3>